

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre Gautier

Directeur de thèse: Dr R. Martin Du Pan, P.-D.

**L'ADMINISTRATION DES ACÉTYLOSALICYLATES
aux enfants souffrant de « refroidissement »
VOIE RECTALE ET VOIE ORALE
COMPARAISON DES TAUX SÉRIQUES
EFFET SUR LA FIÈVRE**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Carl TOWBIN
de New York (USA)

Thèse N° 2348

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0069

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre Gautier

Directeur de thèse : Dr R. Martin Du Pan, P.-D.

**L'ADMINISTRATION DES ACÉTYLOSALICYLATES
aux enfants souffrant de « refroidissement »
VOIE RECTALE ET VOIE ORALE
COMPARAISON DES TAUX SÉRIQUES
EFFET SUR LA FIÈVRE**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Carl TOWBIN
de New York (USA)

Thèse N° 2348



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 20 décembre 1955.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2348

Je suis heureux d'exprimer ici ma profonde reconnaissance au professeur P. Gautier, qui a bien voulu accepter ma thèse.

Mes remerciements vont également au Dr Martin-Du-Pan, privat-docent de pédiatrie, auquel je dois l'inspiration et la direction de ce mémoire.

A MA MÈRE

INTRODUCTION

L'enfant atteint d'affection fébrile refuse souvent la médication orale et, si on l'y force, la recrache ou la vomit. L'administration rectale du médicament sera donc une manière sûre et simple de surmonter cette difficulté.

Le but de cette thèse est d'étudier le taux de la salicylémie atteint par l'administration rectale de salicylate chez l'enfant et de le comparer à celui obtenu par administration orale du même médicament. L'efficacité clinique du traitement par administration rectale d'aspirine et de phénacétine est mesurée par leur action antipyrétique.

Nous mentionnerons aussi les thérapeutiques les plus récentes de l'état grippal.

SYMPTOMATOLOGIE ET TRAITEMENT

Les symptômes bien connus du refroidissement sont les suivants : "mal de gorge, congestion nasale suivie d'un écoulement nasal. Au bout de 48 heures, le tableau clinique est complet : sécrétion oculaire, voix enrouée, congestion intense de la muqueuse respiratoire supérieure; la respiration est difficile et l'écoulement nasal abondant, l'odorat et le goût sont diminués et une toux en général non productive se déclare; plus tard, il peut y avoir des crachats muqueux. Ces symptômes sont accompagnés d'un malaise général plus ou moins marqué : le malade est fatigué, somnolent, il se plaint souvent de douleurs vagues dans le dos et les extrémités. Tandis que l'adulte reste souvent afébrile, l'enfant au contraire est atteint de façon plus grave. La fièvre s'élève jusqu'à 40° ou plus. Dans bien des cas, il est anorexique". (1).

Les vaccins bactériens, la surcharge en vitamines, l'irradiation par les U.V., les antihistaminiques de synthèse, l'amygdalectomie, ainsi que l'application routinière d'antibiotiques dans le traitement du refroidissement comme dans celui de la grippe, n'ont pas résisté aux études critiques basées sur des séries de cas comprenant des témoins (2). Cependant, l'usage des vaccins viraux qui semble prometteur, fait actuellement l'objet d'études approfondies. Cette méthode a obtenu en Angleterre, une réduction de 40 % de l'influenza du type A par rapport à un groupe non vacciné (3), et le "United States Public Health Service" a récemment annoncé des résultats obtenus par des tests préliminaires contre le virus de la grippe du type 3 et, en même temps, la préparation de vaccins contre d'autres types (4).

En attendant la mise au point de ces tests et la livraison de vaccins efficaces au corps médical, il reste douteux que les formules actuelles de la thérapeutique soient susceptibles de raccourcir la durée des maladies respiratoires non bactériennes. Tout ce qu'on peut espérer accomplir dans ce sens, est le soulagement symptomatique et la possibilité de prévenir les complications à leur premier stade.

L'Aspirine est peut-être l'analgésique le plus inoffensif, et son emploi contre le refroidissement est très étendu. Il n'y a pas évidence qu'elle raccourcisse la durée, ni qu'elle modifie le tableau de l'affection. Son utilisation est limitée aux maux de tête, à la myalgie, à l'arthralgie, à la fièvre qu'elle peut réduire, soulageant ainsi les malades.

On ne peut exiger l'isolement prophylactique pour le refroidissement, sauf pour les bébés pour lesquels il faut l'observer strictement. Des personnes enrhumées ou grippées, surtout au stade aigu, ne devraient pas être autorisées à approcher des enfants. Le patient doit être tenu éloigné de l'école et isolé, non seulement pour prévenir la contagion à d'autres enfants, mais aussi pour diminuer les risques de complications bactériennes.

Le repos au lit est à conseiller aussi longtemps qu'il y a de la fièvre. Il faut éviter les refroidissements, toute sensation de froid augmentant immédiatement l'état congestif des muqueuses.

Il est important de donner au malade des boissons abondantes et de préférence chaudes, pour favoriser la diurèse. Une nourriture légère sera adaptée au petit appétit. On donnera des sédatifs seulement lorsque la toux irritative devient alarmante ou quand elle empêche le sommeil. On peut alors donner un peu de codéine ou des barbituriques. L'Aspirine peut être donnée pour diminuer les céphalées et le malaise.

Il peut être utile de procéder à un traitement local, chez les bébés, quand la quantité des sécrétions nasales est excessive. Les conduits peuvent alors être dégagés par aspiration, au moyen d'une poire en caoutchouc ou d'une seringue pour les oreilles. Cette manœuvre peut atténuer les symptômes et favorise un drainage des sinus.

Des gouttes nasales d'éphédrine à 1 % ou de nasonéphrine à 0,25 % peuvent aider à conserver les trompes d'Eustache perméables et prévenir l'otite moyenne. La décongestion est transitoire, mais cette action est particulièrement utile avant les tétées et avant que l'enfant aille dormir.

Les principales complications qui peuvent se produire par extension directe à partir de la muqueuse nasale, sont les suivantes : la sinusite, l'otite moyenne, la mastoïdite, la pharyngite, la laryngite, la bronchite et la pneumonie, ainsi qu'une tuméfaction des ganglions lymphatiques cervicaux. Ces complications constituent souvent une indication pour les antibiotiques. La pénicilline est alors indiquée, après une enquête sur l'existence d'une éventuelle allergie.

L'otite moyenne se produit si souvent, chez les enfants qui ont un rhume, que l'examen des membranes du tympan est une partie essentielle de l'examen de tout enfant enrhumé (5), (6), (7), (8).

EFFET ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE

On ignore la façon dont s'exerce l'action centrale des salicylates pour soulager les douleurs. Goodman et Gillman (9) constatent : "On peut supposer qu'il ne s'agit pas d'une action corticale, du fait que les doses analgésiques de salicylate ne provoquent pas de troubles mentaux, ni d'anesthésie ou de modification d'autres sensations que celle de la douleur... Plusieurs expérimentateurs n'ont pas réussi à démontrer l'existence d'un seuil de la douleur chez les animaux ou les hommes, et ceci ni par la méthode de chaleur radiante, ni par d'autres techniques standard. Cela ne veut pas dire que les salicylates ne soient pas analgésiques, parce que leur faculté de soulager les douleurs est une expérience clinique courante; néanmoins, cela indique que le moyen de soulager les douleurs peut être ici différent de celui des opiacés, de l'alcool et des anesthésiques, l'action analgésique de tous ceux-ci étant uniformément démontrable par les méthodes usuelles de laboratoire."

Il est généralement reconnu que l'action antipyrétique des salicylates est exercée par le système nerveux central et non en premier lieu par l'action directe sur les vaisseaux sanguins périphériques et les glandes sudoripares dont l'action, par la suite, provoque une baisse de la température. Ainsi, Isenschmid (10) a pu abolir une réaction antipyrétique des salicylates observée chez le lapin, en sectionnant le tronc cérébral derrière le mésencéphale ou au niveau C-6 de la moelle épinière. Se basant sur la documentation traitant ce sujet, Guerra et Brodbeck (11) concluaient que l'effet des salicylates est dû à l'action qu'ils exercent sur l'hypothalamus. Quant à l'action périphérique, Barbour (12), en travaillant avec des chiens fébriles, a constaté un déplacement de l'eau des tissus vers le sang, avec une dilution correspondante, après l'administration de salicylate de soude. Il attribuait la baisse de la température à une augmentation de la perte de chaleur par radiation et par évaporation. Les essais expérimentaux confirment l'opinion que l'action antipyrétique est due à l'augmentation de la déperdition de chaleur, plutôt qu'à une moindre production de celle-ci.

L'ADMINISTRATION RECTALE DE SALICYLATES

Gross et Greenberg (13) ont révisé la documentation qui existe sur les salicylates, dès les premières références historiques jusqu'en 1948, et qui comprend plus de 4.000 travaux. Il n'y avait que 4 articles sur l'administration rectale des salicylates, dont les résultats étaient contradictoires. Aucun ouvrage n'existait sur l'absorption rectale chez les enfants. Aucun travail n'a paru entre 1948 et 1955, à notre connaissance.

1. Fiedler (14) administra par lavement 4 à 5 grammes de salicylate de soude dans 250 cc. d'eau à des hommes. Après 2 heures, il constatait une absorption moyenne de 65 %, et après 5 heures, la moyenne s'élevait à 92 %.

2. Massol et Minet (15) ont constaté au cours de 5 expériences similaires, qu'après 5 heures et demie seulement 24 % avaient été absorbés.

3. Blume et Nohara (16) ont fait une comparaison entre l'absorption du salicylate de soude par voie buccale et rectale, chez le lapin. L'absorption était jugée par la concentration du salicylate dans le sang et par la quantité excrétée dans l'urine. Par cette expérience, on concluait que, chez le lapin, le salicylate de soude est absorbé plus rapidement par voie rectale que par le tractus gastro-intestinal supérieur.

4. Griffith, Leake et Butt (17) concluaient de leurs expériences dans un hôpital de marins atteints de fièvre rhumatismale, que, chez l'homme, contrairement aux expériences faites sur le lapin, par Blume et Nohara, les salicylates ne sont pas très bien absorbés par le rectum.

5. D'autre source, Heyne (18) administra par voie rectale et de manière satisfaisante, des doses considérables de salicylate, dans des cas de rhumatisme aigu et constata que le rectum n'est guère intolérant aux salicylates.

L'absorption était rapide et montrait une forte réaction chloro-ferrique au bout de 15 - 30 minutes. Après 24 - 36 heures, l'absorption était complète. On fut d'avis que la nausée et les tintements d'oreilles dus au salicylate sont moindres lors d'administration rectale que lors d'administration orale. Les raisons pour lesquelles l'administration rectale n'est pas encore généralement reconnue ont été attribuées aux faits suivants :

l'administration orale, même à des doses considérables, se fait facilement; l'administration orale est complète; elle présente la possibilité d'éviter des dosages excessifs et son acceptation psychologique est plus grande.

DETERMINATION DU TAUX DE LA SALICYLEMIE

Pour la détermination des salicylates, la méthode colorimétrique est la plus courante. La première tentative de mesurer les salicylates du plasma par une méthode proposée par le Docteur LESTRADET de l'Hôpital des Enfants malades à Paris, et communiquée personnellement au Docteur MARTIN DU PAN, à Genève, était la suivante :

- a) Réactif: 2,5 g. de nitrate ferrique, 49,0 cm³ de H₂O distillée, 1,0 cm³ de NO₃H concentré;
- b) Dilutions d'acide salicylique dans du sérum normal: 116 mg. de salicylate de Na = 100 mg. d'acide salicylique;
- c) Préparation de la gamme :

	<u>0 mg/%</u> ou dose	<u>10 mg/%</u>	<u>30 mg/%</u>	<u>50 mg/%</u>
Réactif	0,3	0,3	0,3	0,3
Solution d'acide salicylique	0 ou dose	0,1	0,3	0,5
H ₂ O distillée	7,2	7,1	6,9	6,7
Sérum	0,5	0,5	0,5	0,5

Prélever le sang chez un sujet à jeun depuis 4 heures et, au besoin, délipider par l'éther; attendre 15 minutes, lire au photomètre à l'écran vert 540 m μ .

On a examiné par cette méthode le sang de 7 enfants n'ayant pas reçu de salicylate et les valeurs trouvées allaient de 3,8 à 9,6 mg/100, soit 3,8 4,7 6,6 6,6 et 9,6 mg/100, la moyenne de cette série étant donc de 6,0 mg/100. Cette valeur moyenne a été ensuite déduite, dans chaque cas, des valeurs du sérum trouvées chez les enfants traités par la thérapeutique salicylée, comme on peut le constater sur le tableau ci-après.

Les suppositoires employés contenaient 65 mg d'acétylsalicylate de calcium, le sel de Ca ayant été choisi pour son action anti-inflammatoire et parce que les sels de soude sont plus irritants pour la muqueuse rectale.

Voici les valeurs qui furent obtenues :

Taux de salicylémie lors d'administration rectale
d'acétylosalicylate de calcium

	Poids kg	Dose médicament	mg salic/kg	Prise de sang après	mg salic. après déduc- tion 6 mg/100
1.	20	0,65	25	1 h.	1,2
2.	20	0,65	25	1 h.1/4	2,0
3.	25	0,65	20	3 h.	3,2
4.	16	0,65	31	1 h.	5,0
5.	10	0,35	25	2 h.	5,0
6.	20	0,65	25	1 h.1/2	3,2
7.	12	0,65	42	1 h.1/2	8,5
8.	20	0,65	50	6 h.	11,5
		(2ème dose après 4 h.)			
9.	18	0,65	28	1 h.1/4	7,7
Moyenne :					5,3 mg/100

Comme la lecture se pratique au photomètre, un trouble dans le sérum peut fausser les résultats. C'est sans doute pour cette raison que les chiffres trouvés chez les enfants n'ayant pas reçu de salicylate présentaient une pareille variation.

Nous avons donc utilisé une autre méthode de dosage du salicylate pour vérifier nos premières expériences.

La méthode colorimétrique employée par Smith et Talbot (19) utilisant le réactif au phénol de Folin-Ciocalteu (22) fut choisie. Cette méthode, qui ne nécessite que de petites quantités de sérum, est précise, simple et rapide. Quatre autres méthodes courantes y sont comparées dans l'ouvrage de Talbot et Smith.

La méthode d'évaluation est la suivante : 0,2 cc. de plasma ou de sérum sont ajoutés à 5,8 cc. d'eau distillée. 3,0 cc. de réactif phénol de Folin-Ciocalteu dilués 1/3 sont ajoutés et le mélange est centrifugé pendant 5 minutes. 4 cc. du liquide surnageant sont prélevés et 2 cc. de 1,5 N. Hydroxyde de sodium ajoutés. Cela donne une couleur bleue à la solution qu'il faut laisser reposer pendant 3 minutes. La densité d'absorption est mesurée contre de l'eau distillée, en utilisant un filtre transmettant au-dessus de 670 $m\mu$. L'intensité de la couleur atteint

un maximum en 3 minutes et commence à diminuer au bout de 20 minutes.

Une courbe d'étalonnage des dilutions de salicylate est établie dans de l'eau comme dans la méthode Lestradet mentionnée ci-dessus. La densité d'absorption est en proportion directe jusqu'à 75 mg/100, du nombre de ions de salicylate, ce qui est bien dans le cadre des valeurs obtenues par l'administration rectale et orale aux doses thérapeutiques. Smith et Talbot ont démontré la concentration de couleur de 70 prises de sang normal n'ayant pas reçu de salicylate. On constatait que la valeur moyenne de salicylate était de 7,5 mg/100. Les valeurs extrêmes s'élevaient à 4,5 - 10,5 mg/100, et la déviation standard était de 1,5.

Utilisant le sérum de 6 enfants n'ayant pas subi un traitement de salicylate, nous avons obtenu par cette même méthode, les valeurs suivantes : 7,3 8,3 7,0 7,2 7,5 et 6,0 mg/100, qui se révélèrent confirmer celles de Smith et Talbot.

Nous avons déterminé le taux de calcémie chez 9 enfants ayant reçu 1 à 2 heures avant 1 suppositoire contenant 0,65 g. d'acétylosalicylate de calcium, et comparé les valeurs obtenues avec celles que l'on trouve chez 6 enfants ayant reçu 0,5 g. d'acétylosalicylate de soude par voie buccale (voir tableaux ci-contre).

Taux de salicylémie après administration rectale
d'acétylosalicylate de calcium
(Méthode Smith et Talbot)

	Poids kg	Dose d'acétylo- salicylate de CA	mg salic./ kg	Prise de sang après	Taux salic. sérique (mg/100)
1.	15	0,65	33	1 h.1/2	11,5
2.	10	0,65	50	2 h.	14,1
3.	20	0,65	25	2 h.	6,0
4.	12	0,65	42	2 h.	8,8
5.	23	0,65	22	1 h.	7,0
6.	20	0,65	25	2 h.1/2	5,5
7.	17	0,65	29	1 h.1/2	5,0
8.	9,5	0,25	26	1 h.1/2	5,0
9.	31	0,50	32	3 h.1/2	0,9
(et même dose 2 h. plus tard)				Moyenne :	7,1 mg/100

Taux de salicylémie lors de l'administration orale
d'acétylosalicylate de soude
(Méthode de Smith et Talbot)

	Poids kg	Dose d'acétylo- salicylate de Na	mg salic./ kg	Prise de sang après	Taux salic. sérique (mg/100)
1.	22	0,50	23	2 h.1/2	5,5
2.	22	0,50	23	1 h.1/2	8,2
3.	12	0,50	42	1 h.1/2	11,0
4.	23	0,50	22	1 h.3/4	3,1
5.	12	0,50	42	1 h.1/2	6,3
6.	20	0,50	25	1 h.1/2	6,2
Moyenne :					6,7 mg/100

OBSERVATIONS SUR LA TEMPERATURE

" L'effet des salicylates pour abaisser la température lors de fièvre est d'observation ancienne qui a été démontrée cliniquement et expérimentalement. Son action antipyrétique est ordinairement rapide et efficace, mais la température normale n'est influencée que rarement par les salicylates. " (13).

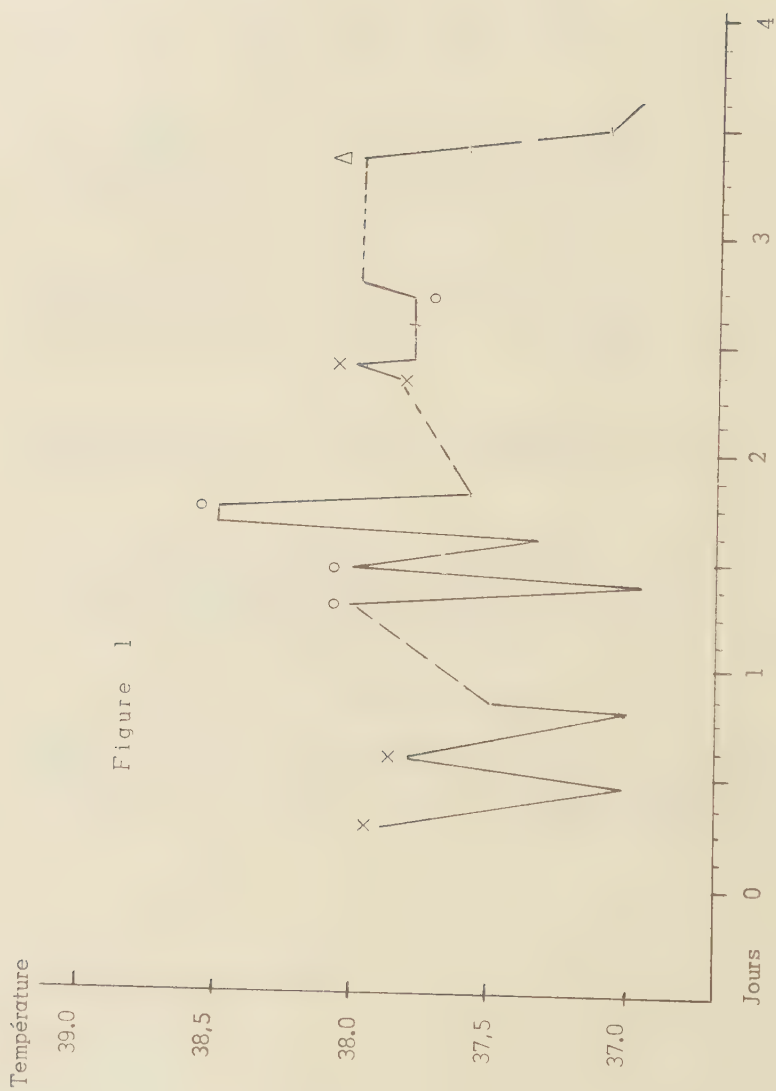
" Les variations physiologiques de la température varient habituellement de $\pm 0,5^{\circ}$ C pendant la journée. La température la plus élevée est à 18 heures, et la plus basse à 04 heures. La régulation de la température chez l'enfant est moins parfaite que chez l'adulte. " (20).

Comme le taux sérique de salicylate administré par voie rectale a été trouvé équivalent à celui du salicylate administré per os, il a été prévu que l'action antipyrétique serait aussi bonne que par voie orale.

Pour étudier l'action antipyrétique de l'acétylosalicylate de Ca donné par voie rectale, nous avons administré toutes les 4 heures à 10 enfants souffrant de "refroidissement", des suppositoires contenant 0,3 g. d'acétylosalicylate de Ca et 0,1 g. de Phénacétine. (Suppositoires Média-Grip mis obligeamment à notre disposition par le Laboratoire Médial.)

La température a été mesurée toutes les 2 heures.

La figure suivante donne les résultats d'une des courbes de température. On y remarquera que l'effet antithermique des suppositoires dure en général quelques heures. Cette courbe est spécialement démonstrative.



DISCUSSION

Les tableaux II et III indiquent que les taux sériques d'acétylosalicylate de Ca administré par voie rectale, dont la moyenne est de 7,1, se comparent favorablement aux taux sériques obtenus par l'administration orale d'acétylosalicylate de soude, dont la moyenne était de 6,7 mg/100.

On considère que le temps moyen qu'il faut aux salicylates pour atteindre le niveau maximum de leur valeur dans le sang est de 1 à 2 heures, après l'administration orale. Cependant, des variations ont été constatées jusqu'à la 12ème heure, par divers auteurs (21). Parmi nos 24 déterminations de taux sériques, 18 prises de sang ont été faites 1 à 2 heures après l'administration rectale ou orale. Les 6 autres, qui ont été prélevées après 2 heures, ont montré les mêmes variations de valeurs que les précédentes. La dose reçue s'est montrée un facteur plus important que le temps de la prise, dans la détermination des taux sériques.

Bien qu'il y ait des exceptions, en général, la dose de salicylate reçue par kilogramme de poids du corps était reflétée dans le taux sérique. Comme les salicylates administrés par voie orale sont totalement absorbés, cette expérience montre qu'à doses faibles et moyennes, l'absorption rectale est très satisfaisante. (En effet, nous n'avons jamais administré des doses telles qu'on en donne en cas de fièvre rhumatismale, par exemple).

Ces résultats sont conformes à ceux qu'ont obtenus chez le lapin Blume et Nohara (16). Goodman et Gillman (9) constatent qu'au cas où des niveaux élevés de taux sérique sont requis, l'absorption rectale est en général incomplète et douteuse.

Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus, le calcium a été ajouté aux suppositoires pour éviter l'action douloureuse sur la muqueuse rectale des autres suppositoires. L'effet qu'il peut exercer sur l'absorption n'a pas été étudié.

Les dosages sériques par la méthode de Lestradet furent complétés par la méthode de Smith et Talbot dont l'oeuvre documentée a examiné les valeurs connues et inconnues des salicylates. Étudiée par cette méthode, notre propre série de cas n'ayant pas reçu de salicylate, fournit des résultats conformes dans une large mesure avec ceux de Smith et Talbot.

La réponse de la température était aussi bonne que prévu d'après le niveau sérique atteint.

CONCLUSIONS

1. Le salicylate administré par voie rectale à des enfants âgés de 1 an à 9 ans, donne un taux de salicylémie voisin de celui que l'on obtient en administrant le salicylate par voie orale.

2. L'effet antithermique d'un suppositoire contenant de l'acétylosalicylate de calcium et de la Phénacétine fut net, chez des enfants atteints de rhino-pharyngite fébrile.

3. Comme les enfants souffrant d'un état fébrile sont souvent inaptes à prendre des salicylates par la bouche, c'est une méthode relativement utile et inoffensive qui pourra rendre des services.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- CECIL R.L. and LOEB R.F., A Textbook of Medicine, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1951.
- 2.- HOLT L.E. and MACINTOSH R., Pediatrics, Appleton-Century-Crofts Inc., New York, 1953.
- 3.- Medical Research Council Committee on Influenza Vaccine Trials. Brit. Med. J. II, 1173, 1953.
- 4.- BELL J.A. News and World Report. New Vaccine Helps Prevent Colds. Nov. 25, 1955.
- 5.- NELSON W.E., Pediatrics, 6th Edition, Saunders Co., 1954.
- 6.- LASSABLIERE Ch., Prophylaxie et traitement de la grippe, Médecine, 1953, 16-20.
- 7.- BRUN DU BOIS NOIR R. de, Traitement de la grippe, in Encyclopédie Méd.-Chir., 1953, fasc. 35040 B 10.
- 8.- TURIAF J., Comment traiter la grippe et les infections saisonnières, Flammarion, 1953.
- 9.- GOODMAN L.S. and GILLMAN A., The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan, New York, 1955.
- 10.- ISENSCHMID R., Ueber die Einwirkung der die Körpertemperatur beeinflussenden Gifte auf Tiere ohne Wärmeregulation. Arch. exp. Path. Pharmacol., 75: 10-32, 1913.
- 11.- GUERRA F. and BRODBECK J.R., The hypothalamic control of Aspirin antipyresis in the monkey. J. Pharmacol., 80: 209-16, 1944.
- 12.- BARBOUR H.G., Heat regulation and water exchange. XI. Blood and Plasma changes in cocain and B. coli fevers and antipyresis. J. Pharmacol., 29: 427-40, 1926.
- 13.- GROSS M. and GREENBERG L.A., The Salicylate, A Critical Bibliographic Review. Hillhouse Press, New Haven, 1948.

- 14.- FIEDLER L., Ueber die rektale Resorbierbarkeit wässriger Natriumsalicylicumlösung. Halle thesis, 1905.
- 15.- MASSOL L. et MINET J., Pouvoir absorbant du rectum vis-à-vis de quelques substances médicamenteuses. C.R. Soc. Biol., Paris, 64: 447-9, 1908.
- 16.- BLUME W. et NOHARA F.S., Vergleichende Untersuchungen über den Resorptionsverlauf der Salicylsäure nach peroraler und rektaler Applikation. Archiv. exp. Path. Pharmac., 174.
- 17.- GRIFFITH G.C., LEAKE W.E. and BUTT H., The Treatment of rheumatic fever. Mod. Concepts cardiovasc. Dis., vol. 14, No 6, 2 ap. 1945.
- 18.- HEYNE L.G., Intrarectal administration of sodium salicylate in acute rheumatic fever with satisfactory results. J. A. M. A. vol. 63, No 12, sept. 19, 1914.
- 19.- SMITH M.J.H. and TALBOT J.M., Estimation of plasma salicylate levels. Brit. J. Exper. Path., 31: 65-69, Feb. 1950.
- 20.- EVANS L., Principles of Human Physiology, Churchill Ltd., 1949.
- 21.- DIETRICK A.C., GUARD H.L. and GEPPERT L.J., Salicylate Intoxication in Children. U.S. Armed Forces M.J., 3: 149 - 158, Jan. 1952.
- 22.- FOLIN O. and CIOCALTEU V., On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. Journ. of Biol. Chem., 73: 627-650, 1927.
-

